

学 位 論 文 要 旨

レニン - アンジオテンシン系阻害薬および α - リノレン酸の
光老化皮膚改善作用に関する研究

Studies on improving effects of renin-angiotensin system inhibitors
and α -linoleic acid on skin photoaging

応用生命科学専攻 応用生物化学大講座
松浦 有宇子

皮膚の老化には加齢の影響だけではなく、乾燥、紫外線 (UV)、摩擦などの外部環境からの刺激が関与している。紫外線による影響は大きく、UVB は表皮層まで、UVA は真皮層まで到達し、細胞や細胞外マトリクス (ECM) にダメージを与えるため、繰り返し紫外線に曝露される顔面や首、手の甲などの皮膚においては、シワやシミなどの外観的变化やバリア機能の低下が生じ、これを光老化と呼ぶ。皮膚の光老化過程では紫外線によって細胞の DNA がダメージを受けるとともに、活性酸素種 (ROS) の発生、表皮角化細胞から炎症メディエーター、成長因子などが分泌されること、真皮や基底膜の ECM を分解するタンパク質分解酵素が活性化し、シワの形成を引き起こすことが知られている。紫外線によるシワの予防や改善には、このような一連の反応を抑制するために、紫外線防御剤により紫外線曝露を防ぐこと、抗酸化物質による活性酸素種 (ROS) の発生抑制、抗炎症物質による炎症抑制、ECM の分解抑制が有効であると考えられる。

UVB による皮膚障害やシワの形成・改善のメカニズムの研究には、ヒトの光老化皮膚を模した動物実験系として背部皮膚に UVB を長期間にわたり繰り返し照射したヘアレスマウス (光老化モデルマウス) が用いられてきた。ヒトの皮膚の光老化の改善効果が知られているレチノイドについても、この光老化モデルマウスを用いてその効果や作用機序が示されてきた。本研究では、皮膚炎症の抑制効果が期待されるレニン - アンジオテンシン系阻害薬、また、抗炎症効果が知られる α - リノレン酸について、UVB による皮膚障害やシワの改善への効果を検討した。

血圧制御に関わるレニン-アンジオテンシン系に含まれる因子であるアンジオテンシン II は、血管を収縮させ血圧を上昇させる作用を持つ。また、アンジオテンシン II は様々な臓器において炎症惹起、細胞増殖誘導、線維症誘導などの作用をもつことも知られており、皮膚においては創傷治癒や線維症、肥厚性瘢痕の形成過程に関与していることが報告されている。このような炎症性の皮膚病理においては、アンジオテンシン II が ROS の発生や ECM 成分の産生・分解の異常に関与していることから、アンジオテンシン II による情報伝達は紫外線による皮膚の炎症や光老化過程にも関与している可能性が示唆される。そこで、本研究では光老化モデルマウスを用いて UVB による皮膚障害やシワの形成へのレニン-アンジオテンシン系の関与、レニン-アンジオテンシン系阻害薬による UVB による皮膚ダメージの改善効果を解析した。その結果、長期間にわたる UVB 照射によってアンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) とアンジオテンシン II タイプ 1 (AT1) およびタイプ 2 (AT2) レセプターの発現が真皮と表皮で増加し、UVB によりアンジオテンシン II による情報伝達が活性化していることが示唆された。さらに、ACE 阻害剤であるマレイン酸エナラプリルや AT1 レセプター阻害剤であるバルサルタン、ロサルタンの塗布により、UVB 照射で形成されたシワの改善や、経皮水分蒸散量の低下、皮膚厚、表皮厚の減少が見られ、UVB による皮膚障害が改善されることが明らかになった。また、ACE 阻害剤であるマレイン酸エナラプリルの塗布による光老化皮膚の改善過程におけるマウス皮膚の遺伝子発現変化を DNA マイクロアレイによって解析したところ、ECM 構成成分や ECM の成熟に関わる因子の発現が増加していた。これらの因子は UVB 照射により減少し、マレイン酸エナラプリルの塗布によって回復したことが免疫蛍光染色で明らかとなった。表皮形成に関わる遺伝子群も発現が増加しており、免疫蛍光染色ではコーニファイドエンベロップの構成成分であるインボルクリンの分布の改善が観察された。これらの結果から、アンジオテンシン II による情報伝達が UVB によるシワの形成に関与しており、アンジオテンシン II による情報伝達を阻害することにより炎症が抑制され、UVB によるシワや皮膚障害が改善されることが示唆された。

また、同じく UVB を長期間照射した光老化モデルマウスを用いて、抗炎症作用を持つことが知られている α -リノレン酸について皮膚障害やシワの改善に対する効果を解析したところ、 α -リノレン酸の塗布によりシワの改善が促進されることが明らかとなった。 α -リノレン酸はドコサヘキサエン酸やエイコサペンタエンサンの原料となる ω 3 脂肪酸で、 ω 6 脂肪酸代謝と競合し、アラキドン酸カスケードによるプロスタグランジン E2 などの強い炎症メディエーターの産生を抑制することから抗炎症作用を持つことが知られている。この抗炎症作用により UVB によるシワが改善されたと考えられる。

これらの結果から、UVB により形成されたシワや皮膚障害を改善するためには、炎症を制御することが有効であることが示唆される。ヘアレスマウスにおいて効果が示されたレニン-アンジオテンシン系阻害薬や α -リノレン酸は、炎症抑制作用により皮膚の光老化を改善する効果が期待される。